

Suard C., Grillaky-Berger M., Pannatier A. Pharmacie du CHUV, CH-1011 Lausanne

Introduction

L'Irinotecan (CPT-11), indiqué en première ou seconde intention dans le traitement des cancers colorectaux [1, 2], est administré en perfusion IV de 30 à 90 min. En solution, le groupe hydroxylactone (forme active) est labile, s'hydrolysant en carboxylate, forme moins active [3]. Cette réaction réversible est dépendante notamment du pH et de la force ionique [4]. Si les mécanismes de dégradation sont bien connus, la stabilité comparée de solutions en perfusion dans différents types de contenants fait encore défaut.

Objectif

Comparer la stabilité de solutions de CPT-11 dans du NaCl 0.9% (NS) et du glucose 5% (G5) dans des contenants en verre et en polypropylène (PP).

Résultats et discussion

- Dans le G5, les 2 solutions sont stables de t0 à t24, dans le verre et dans le PP (figure 1). A t24 (figure 2), le % du pic de la forme carboxylate (pfc) par rapport à la somme des aires des 2 pics (lactone et carboxylate) est négligeable, compris pour les 2 contenants entre 0.7 et 1.1% (tableau 1).
- Dans le NS, la dégradation est beaucoup plus importante avec une présence marquée à t24 de la forme carboxylate (figure 3). Quoique sujette à une plus grande variabilité, cette dégradation paraît plus marquée dans le verre que dans le PP (figure 1).
 - Dans le verre, le pfc est égal à 42.6 ± 12.9 % à la concentration de 2 mcg/ml et à 20.3 ± 4.1 % à la concentration de 20 mcg/ml à t0 (tableau 1).
 - Dans le PP, le pfc est de 4.1 ± 1.7 % et de 5.9 ± 1.7 % aux concentrations de 2 et de 20 mcg/ml à t0 et de 10.7 ± 4.5 % et 8.7 ± 1.2 % à t1 (tableau 1).
- Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [3]. La meilleure stabilité dans le G5 peut s'expliquer par la différence de pH des 2 solutés (4.5 pour le G5 contre environ 6.5 pour le NS) et par la force ionique plus élevée du NS. Le type de contenant ne semble pas avoir d'influence pour les solutions dans le G5. Par contre, il a un rôle significatif avec le NS, les solutions étant plus stables dans le PP que dans le verre. Ces valeurs pourraient s'expliquer par une libération de ions alcalins à partir du verre, hypothèse restant à vérifier.

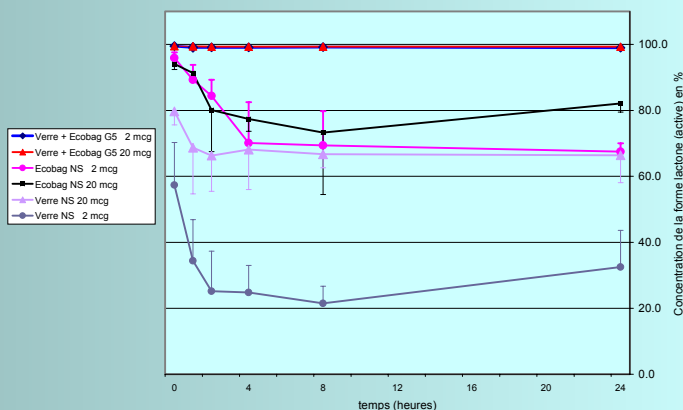


Figure n° 1 : Stabilité de l'irinotecan exprimée en pourcent restant de la forme lactone.

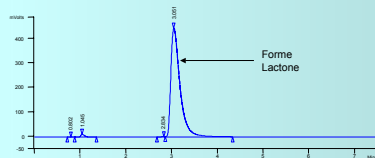


Figure n°2 : Chromatogramme de l'irinotecan dans G5 dans le PP (Ecobag B. Braun) à t24

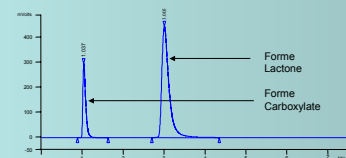


Figure n°3 : Chromatogramme de l'irinotecan dans NS dans le PP (Ecobag B. Braun) à t24

Temps (Heures)	Ecobag (PP)							
	G5				NS			
	PFC (en %) [2 mcg/ml]	PFC (en %) [20 mcg/ml]	PFC (en %) [2 mcg/ml]	PFC (en %) [20 mcg/ml]	PFC (en %) [2 mcg/ml]	PFC (en %) [20 mcg/ml]	PFC (en %) [2 mcg/ml]	PFC (en %) [20 mcg/ml]
0	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.1	4.1 ± 1.7	5.9 ± 1.7	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	42.6 ± 12.9	20.3 ± 4.1
1	1.0 ± 0.4	0.6 ± 0.1	10.7 ± 4.5	8.7 ± 1.2	0.9 ± 0.4	0.6 ± 0.1	65.6 ± 12.5	31.3 ± 14.0
2	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2	15.6 ± 4.9	19.9 ± 12.6	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.1	74.8 ± 12.1	33.7 ± 10.8
4	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.0	30.0 ± 12.4	22.6 ± 3.7	0.9 ± 0.0	0.7 ± 0.1	75.2 ± 8.2	32.0 ± 12.1
8	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.4	30.6 ± 10.4	26.7 ± 18.8	0.9 ± 0.1	0.7 ± 0.1	78.5 ± 5.2	33.3 ± 4.1
24	1.1 ± 0.2	0.8 ± 0.1	32.5 ± 2.5	18.0 ± 2.6	1.0 ± 0.0	0.7 ± 0.1	67.5 ± 11.1	33.6 ± 8.3

Tableau n° 1 : Pourcentage de l'aire du pic de la forme carboxylate par rapport à la somme des aires des 2 pics : forme lactone + forme carboxylate

Conclusion

Nous recommandons d'administrer le CPT-11 dans des poches en PP, dilué dans la mesure du possible dans du G5, ou à défaut dans du NS mais dans un laps de temps ne dépassant pas 60 min.

Références

- [1] Douillard JY., Cunningham D., Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared to fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 355, 2000; 1041 – 1047.
- [2] Cunningham D., Pyrhonen S., James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 352, 1998; 1413 – 1418.
- [3] Li W.Y., and Koda R. Stability of irinotecan hydrochloride in aqueous solutions. *Am J Health-Syst Pharm.*, 59, 2002; 539 – 544.
- [4] Fassberg J., and Stella VJ. A kinetic and mechanistic study of the hydrolysis of camptothecin and some analogues. *J Pharm Sci.*, 81, 1992; 676 – 684.